

PCT

世界知的所有権機関  
国際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

B1



(51) 国際特許分類6

A61K 9/48, 47/32, 47/38

A1

(11) 国際公開番号

WO98/05310

(43) 国際公開日

1998年2月12日(12.02.98)

(21) 国際出願番号

PCT/JP97/02686

(22) 国際出願日

1997年8月1日(01.08.97)

(30) 優先権データ

特願平8/205027

1996年8月2日(02.08.96)

JP

(81) 指定国 CN, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

添付公開書類

国際調査報告書

(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)

久光製薬株式会社

(HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.)[JP/JP]

〒841 佐賀県鳥栖市田代大官町408番地 Saga, (JP)

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ)

谷田 宣文(TANIDA, Norifumi)[JP/JP]

青木 潤(AOKI, Jun)[JP/JP]

中西 勝(NAKANISHI, Masaru)[JP/JP]

〒305 茨城県つくば市観音台1丁目25番11号

久光製薬株式会社 筑波研究所内 Ibaraki, (JP)

(74) 代理人

弁理士 西澤利夫(NISHIZAWA, Toshio)

〒150 東京都渋谷区宇田川町37-10

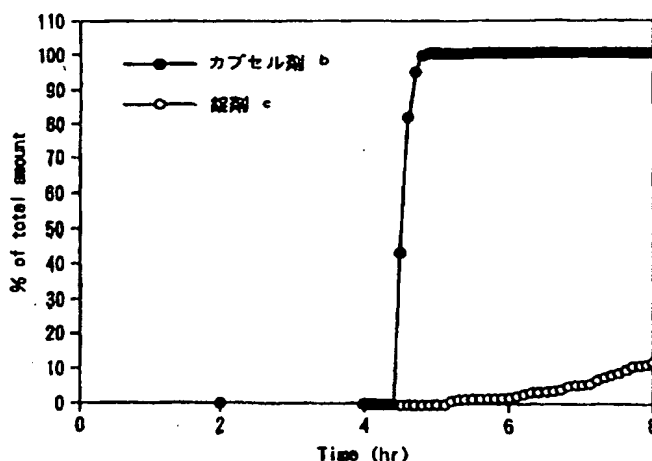
麻仁ビル6階 Tokyo, (JP)

(54) Title: CAPSULES FOR ORAL PREPARATIONS AND CAPSULE PREPARATIONS FOR ORAL ADMINISTRATION

(54) 発明の名称 経口製剤用カプセルと経口カプセル製剤

## (57) Abstract

Capsules for oral preparations useful for colon diseases such as colon cancer, ulcerative colon inflammation, constipation and diarrhea, and systemic diseases such as osteoporosis which undergo no changes in the stomach and small intestine but, after getting to the large intestine, disintegrate and quickly liberate the drugs encapsulated therein at the same time. These capsules have the base which is made from hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) optionally containing polyethylene glycol, gelatin or catechin. On the surface of the capsule base in which a powder or liquid containing physiological active substance(s) is encapsulated, there is formed a double-coating structure consisting of the inner layer made from a cationic copolymer and the outer layer made from an anionic copolymer.



a カプセル剤及び錠剤からのプレドニゾロンの溶出速度

a ... Rate of prednisolone elution from capsule or tablet

b ... capsule

c ... tablet

BEST AVAILABLE COPY

# (57) 要約

大腸癌、潰瘍性大腸炎、便秘、下痢などの大腸疾患および骨粗鬆症などの全身性疾患に有用な、胃および小腸ではなんら変化せず、大腸に到達して初めて崩壊が始まり、それと同時に薬物を速やかに放出する経口製剤用カプセルとして、カプセル基材はヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）またはポリエチレングリコール配合HPMC、ゼラチンもしくはカンテンであり、薬理活性物質を含む粉体あるいは液体が封入されるカプセル基材の表面には、陽イオン性コポリマーからなる内層、陰イオン性コポリマーからなる外層との二重被覆構造が形成されている経口製剤用カプセルを提供する。

## 参考情報

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に記載されたPCT加盟国を特定するために使用されるコード

|    |              |    |             |    |          |    |            |
|----|--------------|----|-------------|----|----------|----|------------|
| AL | アルバニア        | ES | スペイン        | LR | リベリア     | SG | シンガポール     |
| AM | アルメニア        | FI | フィンランド      | LS | レソト      | SI | スロヴェニア共和国  |
| AU | オーストラリア      | FR | フランス        | LT | リトアニア    | SK | スロヴァキア共和国  |
| AZ | アゼルバイジャン     | GA | ガボン         | LU | ルクセンブルグ  | SL | シエラレオネ     |
| BA | ボスニア・エルツェゴビナ | GB | 英国          | LV | ラトヴィア    | SN | セネガル       |
| BB | バルバドス        | GE | グルジア        | MC | モナコ      | SZ | スワジランド     |
| BE | ベルギー         | GH | ガーナ         | MD | モルドヴァ共和国 | TD | チャド        |
| BF | ブルキナ・ファソ     | GM | ガンビア        | MG | マダガスカル   | TG | トーゴ        |
| BG | ブルガリア        | GN | ギニア         | MK | マケドニア共和国 | TJ | タジキスタン     |
| BJ | ベナン          | GR | ギリシャ        | ML | マリ       | TM | トルクメニスタン   |
| BR | ブラジル         | HU | ハンガリー       | MN | モンゴル     | TR | トルコ        |
| BY | ベラルーシ        | ID | インドネシア      | MR | モリタニア    | TT | トリニダード・トバゴ |
| CA | カナダ          | IE | アイルランド      | MW | モザンビーク   | UA | ウクライナ      |
| CF | 中央アフリカ共和国    | IL | イスラエル       | MX | メキシコ     | UG | ウガンダ       |
| CG | コンゴ          | IS | アイスランド      | NE | ニジェール    | US | 米国         |
| CH | スイス          | IT | イタリア        | NL | オランダ     | UZ | ウズベキスタン    |
| CI | コート・ジボアール    | JP | 日本          | NZ | ニュージーランド | VN | ヴェトナム      |
| CM | カメルーン        | KE | ケニア         | NO | ノルウェー    | YU | ユーゴスラビア    |
| CN | 中国           | KG | キルギスタン      | PL | ポーランド    | ZW | ジンバブエ      |
| CU | キューバ         | KR | 朝鮮民主主義人民共和国 | PT | ポルトガル    |    |            |
| CZ | チェッコ共和国      | KZ | カザフスタン      | RO | ルーマニア    |    |            |
| DE | ドイツ          | LC | セントルシア      | RU | ロシア連邦    |    |            |
| DK | デンマーク        | LI | リヒテンシュタイン   | SD | スーダン     |    |            |
| EE | エストニア        | LK | スリランカ       | SE | スウェーデン   |    |            |

## 明 細 書

## 経口製剤用カプセルと経口カプセル製剤

## 技術分野

この発明は、経口投与製剤カプセルとこれを用いた経口カプセル製剤に関するものである。さらに詳しくは、この発明は、目的に応じた薬理活性物質を封入することが可能であって、大腸に到達して初めて崩壊し、薬理活性物質が効率よく放出されて吸収される経口投与可能なカプセルと、これを用いたカプセル製剤として、大腸癌、潰瘍性大腸炎、便秘、下痢等の大腸疾患および骨粗鬆症等の全身性疾患に有用な製剤に関するものである。

## 背景技術

近年、経口投与後、胃や小腸では崩壊せず、大腸に到達して初めて崩壊する大腸デリバリー技術の開発に多大な努力が費やされている。その理由としては、従来用いられていた静脈投与、経鼻投与、直腸投与等に代わる方法として、これらの従来の方法と比較すると、患者の負担が大幅に軽減されることがあげられる。

現在までに報告されている大腸デリバリー技術としては、たとえば pH 5.5 以上でのみ溶解するポリマーと不溶性のポリマーを組み合わせることによって大腸を放出ターゲットとした経口製剤（欧州特許 4 9 5 9 0 号）や、pH 7.0 以上で溶解する陰イオン性ポリマー（商品名：オイドラ

ギット S、レーム社製) を適当量コーティングした固形経口投与形態 (国際出願公開 WO 83 / 00435 号)、pH 7.0 以上で溶解する陰イオン性コポリマー (商品名: オイドラギット S または L、レーム社製) および水難溶性のメタクリル酸エステルコポリマー (商品名: オイドラギット RS、レーム社製) の適当な組成比でコーティングした経口製剤 (欧州特許第 225189 号)、あるいは腸溶性コーティングポリマーをコーティングした浸透圧ポンプ製剤 (ベルギー特許第 903502 号)、pH 7.0 以上で溶解する内部層の上に中間層としてゲル化ポリマー層、さらにその上に pH 5.5 以上で溶解する胃耐性外部層をコーティングした大腸到達性経口医薬製剤 (特公平 4-501411 号公報) 等が知られている。

しかしながら、これらの公知の技術は、いずれも時間依存性の薬物放出を示す製剤に関するものであり、大腸に対する特異性が高いとはいえない。たとえば、小腸での滞留時間が長い場合は小腸で崩壊するし、小腸および大腸での滞留時間が短い場合は崩壊しないままに体外に排泄されるなどの問題があった。

そこで、このような問題点を改善するため、この発明の発明者らは大腸に対する特異性が高い下部消化管放出性の経口医薬製剤を提案した (国際出願公開 WO 94 / 10983 号)。これは、圧縮成形した錠剤あるいは顆粒を核とし、陽イオン性コポリマーからなる内層、陰イオン性コポリマーからなる外層を被覆した二重被覆構造からなる固形製剤であることを特徴としている。この製剤は、大腸に対

する特異性が極めて優れたものであり、大腸を標的とした薬物の放出をより確実に行うことを可能とした。だが、このような改善にもかかわらず、難溶性の物質あるいは高分子の場合、必ずしも満足な放出・吸収効率が得られるとは限らない。このため、さらなる薬物の吸収効率改善を行うために薬物の物理化学的性質に応じた製剤設計を行うことが大変に重要な課題になっている。

### 発明の開示

この発明は、上記の課題を解決するものとして、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリエチレングリコールとヒドロキシプロピルメチルセルロースの混合物、ゼラチンもしくはカンテンからなるカプセルの基材表面が、順次陽イオン性コポリマー並びに陰イオン性コポリマーにて被覆されていることを特徴とする経口製剤用カプセルと、このカプセルの内部に薬理活性物質を封入した経口カプセル製剤を提供する。

### 図面の簡単な説明

第1図は、陽イオン性コポリマーのみでコーティングしたカプセル剤が胃で崩壊することを示す図である。

第2図は、2層コーティングしたカプセル剤が大腸で崩壊することを示す図である。

第3図は、5号カプセルの被覆量を、内層および外層の各々で、10mgとした場合の崩壊状況を示す図である。

第4図は、5号カプセルの被覆量を、内層および外層の

各々で、15 mg とした場合の崩壊状況を示す図である。

第5図は、5号カプセルの被覆量を、内層および外層の各々で、20 mg とした場合の崩壊状況を示す図である。

第6図は、5号カプセルの被覆量を、内層および外層の各々で、25 mg とした場合の崩壊状況を示す図である。

第7図は、5号カプセルの被覆量を、内層および外層の各々で、30 mg とした場合の崩壊状況を示す図である。

第8図は、プレドニゾンカプセル剤（液剤）が錠剤と比較して、プレドニゾンの溶出が速やかであることを示す図である。

#### 発明を実施するための最良の形態

この発明は、上記のとおりのカプセルとこれを用いたカプセル製剤であって、液剤あるいは粉末として薬理活性物質を封入するためのカプセルが、特有の基材組成を有し、しかもこの基材の表面には、内層としての陽イオン性コポリマーと、外層としての陰イオン性コポリマーとの二重被覆構造を持つことを特徴としている。ここにおいて、カプセルの基材は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはポリエチレングリコールとヒドロキシプロピルメチルセルロースの混合物、ゼラチンもしくはカンテンである。二重被覆層の内層を構成する陽イオン性コポリマーとしては、その代表的なものとしてメタアクリル酸メチルとメタアクリル酸ブチル並びにメタアクリル酸ジメチルアミノエチルの共重合体やポリビニルアセタールジェチルアミノアセテート（AEA）等（たとえばオイドラギットE、レーム社

製) が例示される。また、これらの陽イオン性コポリマーとしては、その粘度が、たとえば 1 ~ 30 センチストークス (10 g、メタノール 100 ml) 程度のものが例示される。また、外層を構成する陰イオン性コポリマーとしては、メタアクリル酸とメタアクリル酸メチルのコポリマー (たとえばオイドラギット S、レーム社製)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、セルロースアセテートフタレート等が例示される。また、これらの陰イオン性コポリマーについては、その粘度としては、たとえば 5 ~ 60 センチストークス (10 g、メタノール 100 ml) 程度のものが例示される。

カプセル内部に封入される薬理活性物質は、下部消化管内で放出された際に有効な物質であれば特に制限されることなく、何れであっても使用できる。

たとえば、ポリペプチド類、抗炎症剤、抗腫瘍剤、抗生物質、化学療法剤、潰瘍性大腸炎治療剤、過敏症腸症候群治療剤、ステロイド剤、ビタミン類、下剤 (便秘薬も含む)、アンチセンス医薬、免疫抑制剤等が挙げられる。具体的にはインスリン、アンギオテンシン、バソプレシン、カルシトニン、ガストリン、ソマトスタチン、デスモプレシン、LH-RH (黄体形成ホルモン放出ホルモン)、グルカゴン、オキシトシン、ガストリン、ソマトメジン、セクレチン、EGF (表皮細胞増殖因子)、 $\alpha$ -hANP ( $\alpha$ -ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド)、エンケファ

リン、エンドルフィン、GM-CSF（顆粒球マクロファージコロニー形成刺激因子）、G-CSF（顆粒球コロニー形成刺激因子）、ヒト成長ホルモン、t-PA（組織プラスミノゲン活性化因子）、TNF（腫瘍壊死因子）、TCGF（T細胞成長因子）、ACTH（副腎皮質刺激ホルモン）、インターロイキン類、インターフェロン、EPO（エリスロポエチン）、ウロキナーゼ、ネオカルチノスタチン、イムノグロブリン、ムラミルジペプチド、MSH（黒色素胞刺激ホルモン）ニューロテンシン、ボンベシン、エンドセリン、VIP（血管作用性腸ペプチド）、CCK-8（コレシストキニン-8）、PTH（副甲状腺ホルモン）、CGRP（カルシトニン遺伝子関連ペプチド）、TRH（チロトロピン放出ホルモン）、ジクロフェナクナトリウム、ロキソプロフェンナトリウム、テノキシカム、ロルノキシカム、メロキシカム、ピロキシカム、セレコキシブ、ニメスリド、インドメタシン、ブレオマイシン、フルオロウラシル、テガフル、テガフル・ウラシル、シスプラチン、ドキソルビシン、セフピラミドナトリウム、セフスロジンナトリウム、カナマイシン、エリスロマイシン、セフォペラゾンナトリウム、セフチゾキシムナトリウム、セフトリアキソンナトリウム、セフメタゾールナトリウム、セフォタキシムナトリウム、セファゾリンナトリウム、ゲンタマイシン、セフテゾールナトリウム、セファマントールナトリウム、ストレプトマイシン、ペニシリン、テトラサイクリン、サラゾスファピリジン、ブデソニド、リン酸ベタメタゾンナトリウム、プレドニゾン、



メサラジン、メチルプレドニゾロン、ヒドロコルチゾン、ベクロメタゾン、 $\beta$ -カロチン、アスコルビン酸ナトリウム、トコフェロール、ビスコジル、ピコスルファートナトリウム、センナエキス、シクロスポリン等が挙げられる。また、これらの薬理活性物質においては、通常医学的に許容される無機または有機の塩基性塩も当然ながら含まれるものである。

なお、抗炎症剤としてはシクロオキシゲナーゼ (COX) - 2 阻害薬の方が好ましい。また、カプセル内部に封入される薬理活性物質、さらにはこれに加えられる以下の各種の添加剤を含めた組成物は、通常は、いずれも pH 7 付近、好ましくはそれ以上の中性ないしはアルカリ性域にあるものとする。そして、カプセルには適宜必要に応じて賦形剤、液剤、吸収促進剤、その他の各種目的のための添加剤が配合される。この際の賦形剤としては乳糖、デンプン、タルク、ラクトース、リン酸水素カルシウム、リン酸水素ナトリウム、合成ケイ酸アルミニウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、水酸化アルミニウム・マグネシウム、合成ヒドロタルサイト、ケイ酸マグネシウム、天然ケイ酸アルミニウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、酸化マグネシウム、炭酸マグネシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、無水ケイ酸、軽質無水ケイ酸、水酸化ナトリウム、ピロリン酸 4 ナトリウム、無水ピロリン酸ナトリウム、無水リン酸 3 ナトリウム、リン酸 2 カリウム、無水亜硫酸ナトリウム、d 1 - 酒石酸ナトリウム等から適宜選択される。なお、カプセル内におけ

る薬物含有組成物のPH調整に当たってはこれら賦形剤より必要に応じて適宜選択され調整することができる。

液剤としてはグリセリン、大豆油、ポリエチレングリコール400（PEG400）、ドコサヘキサエン酸、エイコサペンタエン酸、ピロチオデカン（化学名：1-〔2-（デシルチオ）エチル〕アザシクロペンタン-2-オン）、ゴマ油、紅花油、綿実油、オリーブ油が例示される。また、薬理活性物質の吸収促進を目的としてショ糖脂肪酸エステル、グリチルリチン酸塩、グリチルレチン酸、胆汁酸及び胆汁酸の抱合体、ピロチオデカン、グリセリン脂肪酸エステル、アジピン酸、塩基性アミノ酸、ポリエチレングリコール、カプリン酸ナトリウム、ドデシル硫酸ナトリウム、デオキシコール酸ナトリウム等の吸収促進剤を配合添加することもできる。

製剤の製造法については、たとえば次のように例示される。すなわち、まず、薬理活性物質を含む粉末あるいは薬理活性物質と各種の添加剤を溶解又は分散させた液剤を上述のカプセル基材に充填する。次に、充填後のカプセルコアの表面に陽イオン性コポリマーをコーティングし、さらにその表面に陰イオン性コポリマーをコーティングする。コーティングにおいては、たとえば、コアを予め30℃～50℃に加熱した後、コーティング溶液を30℃～50℃で連続的に噴霧することにより塗布する。

この塗布による陽イオン性コポリマーおよび陰イオン性コポリマーによる重量増加、すなわち被覆量は、この発明の経口製剤用カプセルの実際的要件として重要である。こ

の被覆量は、カプセルの号数によっても異なるが、内層（陽イオン性コポリマー）および外層（陰イオン性コポリマー）の各々について、カプセルの号数により異なり、それぞれ 5 m g ～ 2 0 0 m g 、好ましくは 1 0 ～ 1 0 0 m g 、さらに好ましくは、1 5 m g ～ 6 0 m g であり、具体的には、たとえば 1 号カプセルでは 3 5 ～ 6 0 m g 、2 号カプセルでは 3 0 ～ 5 0 m g 、3 号カプセルでは 2 5 m g ～ 3 5 m g 、4 号カプセルでは 2 0 m g ～ 3 0 m g 、5 号カプセルでは 1 5 m g ～ 2 5 m g とするのが好ましい。最適な被覆重量は、1 号カプセル：4 5 m g もしくはその前後、2 号カプセル：4 0 m g もしくはその前後、3 号カプセル：3 0 m g もしくはその前後、5 号カプセル：2 0 m g もしくはその前後である。なお、内層および外層の全体の被覆量としてはこれらの倍の重量となる。

内層と外層のそれぞれの被覆量については、その重量比として 1 : 2 ～ 2 : 1 程度の割合としてもよいが、通常は、略等量を目安とするのが好ましい。

また、カプセルの大きさに様々なものがあるとすると、カプセルの表面積に対する被覆量としては、前記の重量範囲は、0 . 0 8 ～ 0 . 1 3 m g / m m <sup>2</sup> （最適量は 0 . 1 0 m g / m m <sup>2</sup> もしくはその前後）として規定される。このことは、たとえばカプセル号数 1 ～ 5 のいずれの場合にも該当する。

被覆量が、内層および外層の各々で 5 m g ～ 2 0 0 m g 、さらには前記例示の範囲を外れる場合には、大腸崩壊性のカプセル、そしてこのカプセルを用いたカプセル製剤を実

現することは難しくなる。

この製剤により、大腸により到達すると初めて崩壊を開始し、それと同時に速やかに薬理活性物質を放出する。また、カプセルの内部に液剤を用いた場合、水分の少ない大腸内においても薬理活性物質が効率よく分散する。そのため大腸組織中の局所濃度の上昇がスムーズで、血中への優れた吸収効率が得られる。

以下、実施例を示し、この発明をより具体的に説明する。もちろん、この発明はこれらの例によって制限されるものではない。

## 実施例

### 実施例 1

#### <カプセルの作製>

3号ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）カプセル（重量約50mg、以下同様）に以下の配合からなる溶液のコーティングを施した。

|          |         |
|----------|---------|
| オイドラギットE | 7.0重量部  |
| エタノール    | 70.0重量部 |
| 水        | 19.5重量部 |
| タルク      | 3.5重量部  |

実際の操作としては、予め50℃に加熱したカプセル基材のコア上に、上記の溶液を50℃で連続的に噴霧することにより塗布した。コアの重量増加は、30mgであった。噴霧後、コアを乾燥し、予め50℃に加熱した被覆されたコア上に、以下の配合からなる溶液を50℃で連続的に噴

霧することによってさらに塗布した。

|                     |             |
|---------------------|-------------|
| オイドラギット S           | 7 . 0 重量部   |
| エタノール               | 7 0 . 0 重量部 |
| 水                   | 1 8 . 8 重量部 |
| タルク                 | 3 . 5 重量部   |
| ポリエチレングリコール 6 0 0 0 | 0 . 7 重量部   |

重量増加は、3 0 m g であった。

## 実施例 2

＜ 2 層コーティング硫酸バリウムカプセルの作製 ＞

硫酸バリウムを含む粉末を以下の処方にて 3 号 H P M C カプセルに充填し、重量 4 2 5 m g のカプセル剤を製造した。

|        |           |
|--------|-----------|
| 硫酸バリウム | 3 7 5 m g |
|--------|-----------|

このカプセルコアに以下の配合からなる溶液のコーティングを施した。

|           |             |
|-----------|-------------|
| オイドラギット E | 7 . 0 重量部   |
| エタノール     | 7 0 . 0 重量部 |
| 水         | 1 9 . 5 重量部 |
| タルク       | 3 . 5 重量部   |

すなわち、予め 5 0 ℃ に加熱したコア上に、上記の溶液を 5 0 ℃ で連続的に噴霧することにより塗布した。内層被覆によるコアの重量増加は、3 0 m g であった。噴霧後、被覆されたコアを乾燥し、5 0 ℃ に加熱して、以下の配合からなる溶液を 5 0 ℃ で連続的に噴霧して塗布した。

|           |             |
|-----------|-------------|
| オイドラギット S | 7 . 0 重量部   |
| エタノール     | 7 0 . 0 重量部 |

|                  |          |
|------------------|----------|
| 水                | 18.8 重量部 |
| タルク              | 3.5 重量部  |
| ポリエチレングリコール 6000 | 0.7 重量部  |

外層被覆による重量増加は、30 mg であった。

<陽イオン性コポリマーコーティング硫酸バリウムカプセルの作製>

一方、比較のために、硫酸バリウムを含む粉末を以下の処方にて3号HPMCカプセルに充填し、重量425 mgのカプセル剤を製造した。

|        |        |
|--------|--------|
| 硫酸バリウム | 375 mg |
|--------|--------|

なお、このカプセルコアには以下の配合からなる溶液のコーティングを施した。

|           |          |
|-----------|----------|
| オイドラギット E | 7.0 重量部  |
| エタノール     | 70.0 重量部 |
| 水         | 19.5 重量部 |
| タルク       | 3.5 重量部  |

実際の操作としては、予め50℃に加熱したコア上に、上記の溶液を50℃で連続的に噴霧することにより塗布した。コアの重量増加は、30 mg であった。

#### 試験例 1

<硫酸バリウムカプセルのイヌの in vivo試験>

実施例2で作製した硫酸バリウムカプセルをイヌに投与し、経時的にX線撮影を行い、消化管中における移動および崩壊について観察を行った。その結果、図1に示したように、陽イオン性コポリマーコーティング硫酸バリウムカプセル（比較例）は胃で崩壊し、一方、図2に示したよう

に、2層コーティング硫酸バリウムカプセル（実施例）は大腸で崩壊した。

## 試験例 2

＜硫酸バリウムカプセルを用いたイヌ in vivo試験による最適被覆量の評価＞

試験例 1 をも踏まえ、カプセルへの最適被覆量について評価した。被覆は、大きさの異なる 1 ～ 5 号のカプセルに、実施例 2 と同様の処方により 2 層コーティングを行い、異なる被覆量、すなわち異なるコアの重量増加として行った。なお、いずれの場合も、内層（カチオン）と外層（アニオン）の被覆量は等量とした。

具体的な試験の態様とその結果は以下のとおりであった。

すなわち、まず、5 号カプセルを用い 5 種類の硫酸バリウムカプセルを作製した。被覆量は、内層と外層との各々について、最低のものが 10 mg、最大で 30 mg とした。これらの製剤を 4 匹のビーグル犬を用い、1 匹当たり 5 カプセル経口投与し、投与後のカプセルの体内動態をレントゲン撮影下観察を行った。

表 1 に示したとおり 5 号カプセルでは被覆量が、内層と外層との各々について、15 ～ 25 mg の製剤では大腸での崩壊性は 100% であったが、それ以外の被覆量では小腸で崩壊が認められたり（カプセル番号 5-1）、または未崩壊のまま糞中に排泄された製剤（カプセル番号 5-5）が認められた。

なお、表 1 中の図番号は、添付の図 3 ～ 7 を示している。

また、3 号カプセルを用いて、同様にして、内層と外層

との各々について、被覆量 20 ～ 40 mg の製剤を作製し、同様にイヌ *in vivo*での製剤の崩壊性を検討したところ、表 2 に示したように、被覆が 25 ～ 35 mg の製剤では 100 % の大腸特異性が認められた。さらに同様にして 2 号カプセル (表 3) または 1 号カプセル (表 4) を用い、イヌ *in vivo*崩壊試験を行ったところ、2 号カプセルでは、内層と外層との各々について、30 ～ 50 mg、1 号カプセルでは、内層と外層との各々について、35 ～ 60 mg の被覆量の製剤で 100 % の大腸特異的崩壊性が確認された。

表 1

5 号カプセル製剤の最適被覆量の検討

| カプセル<br>番 号 | 図番号 | カプセル<br>内層 (カ<br>チオン)<br>の被覆量<br>(mg) | カプセル<br>外層 (ア<br>ニオン)<br>の被覆量<br>(mg) | 小腸で崩壊<br>したカプセル数<br>(%) | 大腸で崩壊<br>したカプセル数<br>(%) | 未崩壊のまま糞中に排<br>泄された<br>カプセル数<br>(%) |
|-------------|-----|---------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------------------|
| 5・1         | 3   | 10                                    | 10                                    | 8 (40%)                 | 12 (60%)                | 0 (0%)                             |
| 5・2         | 4   | 15                                    | 15                                    | 0 (0%)                  | 20 (100%)               | 0 (0%)                             |
| 5・3         | 5   | 20                                    | 20                                    | 0 (0%)                  | 20 (100%)               | 0 (0%)                             |
| 5・4         | 6   | 25                                    | 25                                    | 0 (0%)                  | 20 (100%)               | 0 (0%)                             |
| 5・5         | 7   | 30                                    | 30                                    | 0 (0%)                  | 10 (50%)                | 10 (50%)                           |



表 2

## 3号カプセル製剤の最適被覆量の検討

| カプセル<br>番 号 | カプセル<br>内 層 の<br>被 覆 量<br>(mg) | カプセル<br>外 層 の<br>被 覆 量<br>(mg) | 小腸で崩壊<br>したカプセル<br>数<br>(%) | 大腸で崩壊<br>したカプセル<br>数<br>(%) | 未崩壊のま<br>ま糞中に排<br>泄 され た<br>カプセル数<br>(%) |
|-------------|--------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--|
| 3・1         | 20                             | 20                             | 5 (25%)                     | 15 (75%)                    | 0 (0%)                                   |
| 3・2         | 25                             | 25                             | 0 (0%)                      | 20(100%)                    | 0 (0%)                                   |
| 3・3         | 30                             | 30                             | 0 (0%)                      | 20(100%)                    | 0 (0%)                                   |
| 3・4         | 35                             | 35                             | 0 (0%)                      | 20(100%)                    | 0 (0%)                                   |
| 3・5         | 40                             | 40                             | 0 (0%)                      | 15 (75%)                    | 5 (25%)                                  |

表 3

## 2号カプセル製剤の最適被覆量の検討

| カプセル<br>番 号 | カプセル<br>内 層 の<br>被 覆 量<br>(mg) | カプセル<br>外 層 の<br>被 覆 量<br>(mg) | 小腸で崩壊<br>したカプセル<br>数<br>(%) | 大腸で崩壊<br>したカプセル<br>数<br>(%) | 未崩壊のま<br>ま糞中に排<br>泄 され た<br>カプセル数<br>(%) |
|-------------|--------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--|
| 2・1         | 25                             | 25                             | 5 (25%)                     | 15 (75%)                    | 0 (0%)                                   |
| 2・2         | 30                             | 30                             | 0 (0%)                      | 20(100%)                    | 0 (0%)                                   |
| 2・3         | 40                             | 40                             | 0 (0%)                      | 20(100%)                    | 0 (0%)                                   |
| 2・4         | 50                             | 50                             | 0 (0%)                      | 20(100%)                    | 0 (0%)                                   |
| 2・5         | 60                             | 60                             | 0 (0%)                      | 10 (50%)                    | 10 (50%)                                 |

表 4

## 1号カプセル製剤の最適被覆量の検討

| カプセル<br>番 号 | カプセル<br>内 層 の<br>被 覆 量<br>(mg) | カプセル<br>外 層 の<br>被 覆 量<br>(mg) | 小腸で崩壊<br>したカプセル数<br>(%) | 大腸で崩壊<br>したカプセル数<br>(%) | 未崩壊のまま糞中に排<br>泄された<br>カプセル数<br>(%) |
|-------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------------------|
| 1・1         | 30                             | 30                             | 4 (20%)                 | 16 (80%)                | 0 (0%)                             |
| 1・2         | 35                             | 35                             | 0 (0%)                  | 20 (100%)               | 0 (0%)                             |
| 1・3         | 46                             | 45                             | 0 (0%)                  | 20 (100%)               | 0 (0%)                             |
| 1・4         | 60                             | 60                             | 0 (0%)                  | 20 (100%)               | 0 (0%)                             |
| 1・5         | 70                             | 70                             | 0 (0%)                  | 10 (75%)                | 5 (25%)                            |

以上の結果から、5号カプセルの場合、内層および外層の各々について、10mgの被覆量では小腸で崩壊が認められたことから、これ以下の被覆量では大腸特異的な到達はできないと考えられる。また、30mgの被覆量では糞中への未崩壊の製剤の排泄が認められたことから、5号カプセルではこれ以上の被覆量では逆に崩壊できない可能性が考えられた。

その他の号数のカプセルであっても *in vivo* 崩壊試験の結果から、各々のカプセルの大きさに対する被覆量は以下の表5の範囲を超えた場合、製剤の目的は達成できないと評価された。

表 5

| カプセル<br>号 数 | 外 径<br>(mm) | 長 さ<br>(mm) | 最適被覆量<br>(mg) | 下限被覆量<br>(mg) | 下限被覆量<br>(mg) |
|-------------|-------------|-------------|---------------|---------------|---------------|
| 1           | 6.9         | 20.9        | 45            | 35            | 60            |
| 2           | 6.35        | 19.3        | 40            | 30            | 50            |
| 3           | 5.82        | 17.3        | 30            | 25            | 35            |
| 5           | 4.89        | 12.4        | 20            | 15            | 25            |

実施例 3

< プレドニゾロンカプセル（液剤）および錠剤の作製 >

プレドニゾロンを含む液剤を以下の処方により製造した後、3号HPMCカプセルに充填し、重量150mgのカプセル剤を製造した。

プレドニゾロン 3.0重量部

デオキシコール酸ナトリウム 10.0重量部

PEG400 87.0重量部

一方、比較のために、プレドニゾロンを含む粉末を以下の処方により製造した後、打錠機を用いて直径7mm、重量200mgの錠剤を製造した。

プレドニゾロン 10.0重量部

ラクトース 69.0重量部

結晶セルロース 10.0重量部

ポリビニルピロリドン（PVP） 10.0重量部

ステアリン酸マグネシウム 1.0重量部

それぞれのコアに以下の配合からなる溶液のコーティング

グを施した。

|           |             |
|-----------|-------------|
| オイドラギット E | 7 . 0 重量部   |
| エタノール     | 7 0 . 0 重量部 |
| 水         | 1 9 . 5 重量部 |
| タルク       | 3 . 5 重量部   |

内部層は、予め 5 0 ℃ に加熱したコア上に、上記の溶液を 5 0 ℃ で連続的に噴霧することにより塗布した。コアの重量増加は、カプセルは 3 0 m g 、錠剤は 1 6 m g であった。噴霧後、被覆されたコアを乾燥し以下の配合からなる溶液を更に塗布した。

|                     |             |
|---------------------|-------------|
| オイドラギット S           | 7 . 0 重量部   |
| エタノール               | 7 0 . 0 重量部 |
| 水                   | 1 8 . 8 重量部 |
| タルク                 | 3 . 5 重量部   |
| ポリエチレングリコール 6 0 0 0 | 0 . 7 重量部   |

すなわち、予め 5 0 ℃ に加熱した内層被覆されたコア上に、上記の配合の溶液を 5 0 ℃ で連続的に噴霧することにより塗布した。外層被覆による重量増加は、カプセルでは 3 0 m g 、錠剤では 1 6 m g であった。

### 試験例 3

< プレドニゾンカプセル（液剤）および錠剤の in vivo 溶出試験 >

実施例 3 で作製したプレドニゾンおよび錠剤をフロースルーセル法（F T C）で、プレドニゾンの溶出試験を行った。その結果、図 8 に示したように、錠剤と比較してカプセルではより速やかな主薬の溶出が認められた。

実施例 4

<カルシトニンカプセル（粉末）の作製>

カルシトニンを含む粉末を以下の処方により製造した後、3号HPMCカプセルに充填し、重量150mgのカプセル剤を製造した。

|               |         |
|---------------|---------|
| カルシトニン        | 10.0重量部 |
| カプリン酸ナトリウム    | 45.0重量部 |
| グリチルリチン酸ジカリウム | 45.0重量部 |

このカプセルに以下の配合からなる溶液のコーティングを施した。

|          |         |
|----------|---------|
| オイドラギットE | 7.0重量部  |
| エタノール    | 70.0重量部 |
| 水        | 19.5重量部 |
| タルク      | 3.5重量部  |

すなわち、予め50℃に加熱したコア上に、上記の溶液を50℃で連続的に噴霧することにより塗布した。コアの重量増加は、30mgであった。噴霧後、被覆されたコアを乾燥し、予め50℃に加熱し、以下の配合からなる溶液を50℃で連続的に噴霧して塗布した。

|                 |         |
|-----------------|---------|
| オイドラギットS        | 7.0重量部  |
| エタノール           | 70.0重量部 |
| 水               | 18.8重量部 |
| タルク             | 3.5重量部  |
| ポリエチレングリコール6000 | 0.7重量部  |

重量増加は、30mgであった。

実施例 5

## &lt;カルシトニンカプセル（液剤）の作製&gt;

処方 1 :

カルシトニンを含む液剤を以下の処方により製造した後、3号HPMCカプセルに充填し、重量425mgのカプセル剤を製造した。

|                         |         |
|-------------------------|---------|
| カルシトニン                  | 10.0重量部 |
| グリセリン                   | 80.0重量部 |
| ショ糖脂肪酸エステル              |         |
| [F-160:商品名(第一工業製薬(株)製)] |         |
|                         | 10.0重量部 |

処方 2 :

カルシトニン(CT)を含む液剤を以下の処方により製造した後、前記同様のカプセルに充填し、重量425mgのカプセル剤を製造した。

|               |         |
|---------------|---------|
| カルシトニン        | 10.0重量部 |
| PEG400        | 80.0重量部 |
| デオキシコール酸ナトリウム | 10.0重量部 |

次いで、それぞれのカプセルに以下の配合からなる溶液のコーティングを施した。

|          |         |
|----------|---------|
| オイドラギットE | 7.0重量部  |
| エタノール    | 70.0重量部 |
| 水        | 19.5重量部 |
| タルク      | 3.5重量部  |

すなわち、予め50℃に加熱したコア上に、上記の溶液を50℃で連続的に噴霧することにより塗布した。コアの重量増加は、30mgであった。噴霧後、被覆されたコア

を乾燥し以下の配合の溶液を更に塗布した。

|                     |             |
|---------------------|-------------|
| オイドラギット S           | 7 . 0 重量部   |
| エタノール               | 7 0 . 0 重量部 |
| 水                   | 1 8 . 8 重量部 |
| タルク                 | 3 . 5 重量部   |
| ポリエチレングリコール 6 0 0 0 | 0 . 7 重量部   |

すなわち、予め 5 0 °C に加熱した内層被覆されたコア上に、上記の溶液を 5 0 °C で連続的に噴霧することにより塗布した。外層被覆による重量増加は、3 0 m g であった。

#### 実施例 6

< 5 -フルオロフラシル含有カプセル（粉末）の作製 >

5 -フルオロウラシルを含む粉末を以下の処方により製造した後、3 号 H P M C カプセルに充填し、重量 1 5 0 m g のカプセル剤を製造した。

|             |             |
|-------------|-------------|
| 5 -フルオロウラシル | 5 0 . 0 重量部 |
| クロスポビドン     | 5 0 . 0 重量部 |

得られたカプセルに以下の配合の溶液のコーティングを施した。

|           |             |
|-----------|-------------|
| オイドラギット E | 7 . 0 重量部   |
| エタノール     | 7 0 . 0 重量部 |
| 水         | 1 9 . 5 重量部 |
| タルク       | 3 . 5 重量部   |

内部層は、予め 5 0 °C に加熱されたコア上に、上記の溶液を 5 0 °C で連続的に噴霧することにより塗布した。コアの重量増加は、3 0 m g であった。噴霧後、被覆されたコアを乾燥し以下の配合の溶液を更に塗布した。

|                     |             |
|---------------------|-------------|
| オイドラギット S           | 7 . 0 重量部   |
| エタノール               | 7 0 . 0 重量部 |
| 水                   | 1 8 . 8 重量部 |
| タルク                 | 3 . 5 重量部   |
| ポリエチレングリコール 6 0 0 0 | 0 . 7 重量部   |

最外層は、予め 5 0 ℃ に加熱された内層被覆コア上に、上記の溶液を 5 0 ℃ で連続的に噴霧することにより塗布した。外層被覆による重量増加は、3 0 m g であった。

#### 実施例 7

< 5 - フルオロウラシルカプセル ( 液剤 ) の作製 >

##### 処方 1 :

5 - フルオロウラシルを含む液剤を以下の処方により製造した後、3 号 H P M C カプセルに充填し、重量 3 0 0 m g のカプセル剤を製造した。

|              |             |
|--------------|-------------|
| 5 - フルオロウラシル | 5 0 . 0 重量部 |
| 大豆油          | 5 0 . 0 重量部 |

##### 処方 2 :

5 - フルオロウラシルを含む液剤を以下の処方により製造した後、3 号 H P M C カプセルに充填し、重量 3 0 0 m g のカプセル剤を製造した。

|              |             |
|--------------|-------------|
| 5 - フルオロウラシル | 5 0 . 0 重量部 |
| P E G 4 0 0  | 5 0 . 0 重量部 |

それぞれのカプセルに以下の配合のコーティングを施した。

|           |             |
|-----------|-------------|
| オイドラギット E | 7 . 0 重量部   |
| エタノール     | 7 0 . 0 重量部 |
| 水         | 1 9 . 5 重量部 |



タルク

3 . 5 重量部

内部層は、予め 50℃ に加熱されたコア上に、上記の溶液を 50℃ で連続的に噴霧することにより塗布した。コアの重量増加は、30mg であった。噴霧後、被覆されたコアを乾燥し以下の配合の溶液を更に塗布した。

オイドラギット S

7 . 0 重量部

エタノール

70 . 0 重量部

水

18 . 8 重量部

タルク

3 . 5 重量部

ポリエチレングリコール 6000 0 . 7 重量部

最外層は、予め 50℃ に加熱された内層被覆コア上に、上記の溶液を 50℃ で連続的に噴霧することにより塗布した。外層被覆による重量増加は、30mg であった。

### 実施例 8

＜リン酸ベタメタゾンナトリウム含有カプセル（粉末）の作製＞

リン酸ベタメタゾンナトリウムを含む粉末を以下の処方により製造した後、2号HPMCカプセル（重量約53.3mg、以下同様）に充填し、重量200mgのカプセル剤を製造した。

リン酸ベタメタゾンナトリウム

4 . 0 重量部

クロスポビドン

50 . 0 重量部

ラクトース

46 . 0 重量部

このカプセルに以下の配合からなる溶液のコーティングを施した。

オイドラギット E

7 . 0 重量部

|       |          |
|-------|----------|
| エタノール | 70.0 重量部 |
| 水     | 19.5 重量部 |
| タルク   | 3.5 重量部  |

内部層は、予め50℃に加熱されたコア上に、上記の溶液を50℃で連続的に噴霧することにより塗布した。コアの重量増加は、40mgであった。噴霧後、被覆されたコアを乾燥し以下の配合の溶液を更に塗布した。

|           |          |
|-----------|----------|
| オイドラギット S | 7.0 重量部  |
| エタノール     | 70.0 重量部 |
| 水         | 18.8 重量部 |
| タルク       | 3.5 重量部  |

ポリエチレングリコール 6000 0.7 重量部

最外層は、予め50℃に加熱された内層被覆コア上に、上記の溶液を50℃で連続的に噴霧することにより塗布した。コアの重量増加は、40mgであった。

#### 実施例 9

＜リン酸ベタメタゾンナトリウム（液剤）の作製＞

##### 処方 1：

リン酸ベタメタゾンナトリウムを含む液剤を以下の処方により製造した後、2号HPMCカプセルに充填し、重量400mgのカプセル剤を製造した。

|                |          |
|----------------|----------|
| リン酸ベタメタゾンナトリウム | 5.0 重量部  |
| 大豆油            | 95.0 重量部 |

##### 処方 2：

リン酸ベタメタゾンナトリウムを含む液剤を以下の処方により製造した後、2号HPMCカプセルに充填し、重量

400 mg のカプセル剤を製造した。

リン酸ベタメタゾンナトリウム 5.0 重量部

P E G 4 0 0 95.0 重量部

それぞれのカプセルに以下の配合の溶液のコーティングを施した。

オイドラギット E 7.0 重量部

エタノール 70.0 重量部

水 19.5 重量部

タルク 3.5 重量部

内部層は、予め 50℃ に加熱されたコア上に、上記の溶液を 50℃ で連続的に噴霧することにより塗布した。コアの重量増加は、40 mg であった。噴霧後、被覆されたコアを乾燥し以下の配合の溶液を更に塗布した。

オイドラギット S 7.0 重量部

エタノール 70.0 重量部

水 18.8 重量部

タルク 3.5 重量部

ポリエチレングリコール 6000 0.7 重量部

最外層は、予め 50℃ に加熱された内層被覆コア上に、上記の溶液を 50℃ で連続的に噴霧することにより塗布した。外層被覆によるコアの重量増加は、40 mg であった。

#### 実施例 10

< プデソニド（液剤）の作製 >

#### 処方 1 :

プデソニドを含む液剤を以下の処方により製造した後、2号 H P M C カプセルに充填し、重量 400 mg のカプセ

ル剤を製造した。

|       |             |
|-------|-------------|
| ブデソニド | 5 . 0 重量部   |
| 大豆油   | 9 5 . 0 重量部 |

処方 2 :

ブデソニドを含む液剤を以下の処方により製造した後、  
2号HPMCカプセルに充填し、重量400mgのカプセル  
剤を製造した。

|         |             |
|---------|-------------|
| ブデソニド   | 5 . 0 重量部   |
| PEG 400 | 9 5 . 0 重量部 |

それぞれのカプセルに以下の配合のコーティングを施した。

|           |             |
|-----------|-------------|
| オイドラギット E | 7 . 0 重量部   |
| エタノール     | 7 0 . 0 重量部 |
| 水         | 1 9 . 5 重量部 |
| タルク       | 3 . 5 重量部   |

内部層は、予め50℃に加熱されたコア上に、上記の溶液を50℃で連続的に噴霧することにより塗布した。コアの重量増加は、40mgであった。噴霧後、被覆されたコアを乾燥し以下の配合の溶液を更に塗布した。

|                  |             |
|------------------|-------------|
| オイドラギット S        | 7 . 0 重量部   |
| エタノール            | 7 0 . 0 重量部 |
| 水                | 1 8 . 8 重量部 |
| タルク              | 3 . 5 重量部   |
| ポリエチレングリコール 6000 | 0 . 7 重量部   |

最外層は、予め50℃に加熱された内層被覆コア上に、上記の溶液を50℃で連続的に噴霧することにより塗布し

た。外層被覆によるコアの重量増加は、40mgであった。

### 実施例 1 1

＜ジクロフェナクナトリウム（液剤）の作製＞

ジクロフェナクナトリウムを含む液剤を以下の処方により製造した後、2号HPMCカプセルに充填し、重量400mgのカプセル剤を製造した。

|              |         |
|--------------|---------|
| ジクロフェナクナトリウム | 5.0重量部  |
| グリセリン        | 95.0重量部 |

カプセルに以下の配合のコーティングを施した。

|          |         |
|----------|---------|
| オイドラギットE | 7.0重量部  |
| エタノール    | 70.0重量部 |
| 水        | 19.5重量部 |
| タルク      | 3.5重量部  |

内部層は、予め50℃に加熱されたコア上に、上記の溶液を50℃で連続的に噴霧することにより塗布した。コアの重量増加は、40mgであった。噴霧後、被覆されたコアを乾燥し以下の配合の溶液を更に塗布した。

|                 |         |
|-----------------|---------|
| オイドラギットS        | 7.0重量部  |
| エタノール           | 70.0重量部 |
| 水               | 18.8重量部 |
| タルク             | 3.5重量部  |
| ポリエチレングリコール6000 | 0.7重量部  |

最外層は、予め50℃に加熱された内層被覆コア上に、上記の溶液を50℃で連続的に噴霧することにより塗布した。外層被覆によるコアの重量増加は、40mgであった。

### 産業上の利用可能性

以上詳しく説明したとおり、この発明により、胃および小腸ではなんら変化せず、大腸に到達して初めて崩壊が始まり、それと同時に薬物を速やかに放出する製剤が提供される。これにより、大腸癌、潰瘍性大腸炎、便秘、下痢などの大腸疾患および骨粗鬆症などの全身性疾患に有用な製剤の提供が可能となる。

## 請 求 の 範 囲

1. ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリエチレングリコールとヒドロキシプロピルメチルセルロースの混合物、ゼラチンもしくはカンテンからなるカプセル基材の表面が、順次陽イオン性コポリマー並びに陰イオン性コポリマーにて被覆されていることを特徴とする経口製剤用カプセル。
2. 内層を構成する陽イオン性コポリマーが、メタアクリル酸メチルとメタアクリル酸ブチル並びにメタアクリル酸ジメチルアミノエチルの共重合体もしくはポリビニルアセタールジエチルアミノアセテートである請求項1の経口製剤用カプセル。
3. 外層を構成する陰イオン性ポリマーが、メタアクリル酸とメタアクリル酸メチルのコポリマー、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、およびセルロースアセテートフタレートの群から選択される少なくとも1種のものである請求項1の経口製剤用カプセル。
4. 内層の陽イオン性コポリマーおよび外層の陰イオン性コポリマーの各々の被覆重量は5 mg ~ 200 mg の範囲内である請求項1ないし3のいずれかの経口製剤用カプセル。
5. 内層の陽イオン性コポリマーおよび外層の陰イオン性コポリマーの各々の被覆量は15 mg ~ 60 mg である

請求項 4 の経口製剤用カプセル。

6. 内層の陽イオン性コポリマーおよび外層の陰イオン性コポリマーの各々の被覆重量は、カプセル表面積に対する重量として、 $0.08 \sim 0.13 \text{ mg/mm}^2$  である請求項 1 ないし 5 のいずれかの経口製剤用カプセル。

7. 請求項 1 ないし 6 のいずれかのカプセルの内部に薬理活性物質が封入されていることを特徴とする経口カプセル製剤。

8. 薬理活性物質がポリペプチド類、抗炎症剤、抗腫瘍剤、抗生物質、化学療法剤、潰瘍性大腸炎治療剤、過敏症腸症候群治療剤、ステロイド剤、ビタミン類、便秘薬、アンチセンス医薬および免疫抑制剤の群から選択される少くとも 1 種のものである請求項 7 の経口カプセル製剤。

9. 吸収促進剤及び液剤が配合されてカプセル内部に封入されている請求項 7 または 8 の経口カプセル製剤。

10. 吸収促進剤としてショ糖脂肪酸エステル、グリチルリチン酸塩、グリチルレチン酸、胆汁酸及び胆汁酸の抱合体、ピロチオデカン、グリセリン脂肪酸エステル、アジピン酸、塩基性アミノ酸、ポリエチレングリコール、カプリン酸ナトリウム、ドデシル硫酸ナトリウム、およびデオキシコール酸ナトリウムの群から選択されて配合されている請求項 9 記載の経口カプセル製剤。

11. 液剤としてグリセリン、大豆油、ポリエチレングリコール 400、ドコサヘキサエン酸、エイコサペンタエン酸、ピロチオデカン、ゴマ油、紅花油、綿実油、およびオリーブ油の群から選択されて配合されている請求項 9 の



経口カプセル製剤。

12. 経口カプセル製剤が下部消化管放出性である請求項7ないし11のいずれかの経口カプセル製剤。

## 第 1 図

| 時間   | 2. 5hr                           | 4hr | 5hr | 6hr | 7hr | 8hr | 9hr |
|------|----------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 胃    | ×××××<br>×××××<br>×××××<br>××××× |     |     |     |     |     |     |
| 小腸   |                                  |     |     |     |     |     |     |
| 上行結腸 |                                  |     |     |     |     |     |     |
| 横行結腸 |                                  |     |     |     |     |     |     |
| 下行結腸 |                                  |     |     |     |     |     |     |

陽イオン性コポリマーコーティング硫酸バリウムカプセル剤  
投与後のビーグル犬消化管内における挙動

○：未崩壊、△：崩壊中、×：崩壊

## 第 2 図

| 時間   | 2.5hr                   | 4hr           | 5hr                   | 6hr                    | 7hr                    | 8hr            | 9hr  |
|------|-------------------------|---------------|-----------------------|------------------------|------------------------|----------------|------|
| 胃    | ○○○○○                   |               |                       |                        |                        |                |      |
| 小腸   | ○○○○○<br>○○○○○<br>○○○○○ | ○○○○○         |                       |                        |                        |                |      |
| 上行結腸 |                         | ○             | ○○○                   |                        |                        |                |      |
| 横行結腸 |                         | ○○○○○         | ○○○○                  | ○△××                   |                        |                |      |
| 下行結腸 |                         | ○○○○○<br>○○○○ | ○○○○○<br>○○○○○<br>△×× | ○○○○○<br>○○○○○<br>△△△× | ○○○○△<br>△△△△<br>××××× | ○○△△×<br>××××× | ○○△× |

2層コーティング硫酸バリウムカプセル剤及び錠剤  
投与後のビーグル犬消化管内における挙動

○：未崩壊、△：崩壊中、×：崩壊

## 第 3 図

| 時間       | 2hr            | 4hr            | 5hr          | 6hr        | 7hr         | 8hr |
|----------|----------------|----------------|--------------|------------|-------------|-----|
| 胃        | ○○○○○<br>○○○○○ |                |              |            |             |     |
| 小腸       | ○○○○○<br>○○○○○ | ○○○○○<br>○○△△△ | △△△××<br>××× | ×××        |             |     |
| 上行<br>結腸 |                | ○              | ○○○          |            |             |     |
| 横行<br>結腸 |                | ○○○○○          | ○○○○○        | ○△××       |             |     |
| 下行<br>結腸 |                | ○△△△           | ○○△××        | △△△△△<br>× | △△×××<br>×× | ××  |

○：未崩壊、△：崩壊中、×：崩壊

第 4 図

| 時間       | 2hr                | 3hr                | 4hr       | 5hr        | 6hr                | 7hr                | 8hr | 9hr  |
|----------|--------------------|--------------------|-----------|------------|--------------------|--------------------|-----|------|
| 胃        | ○○○○<br>○○○○<br>○○ | ○○○○<br>○○○○<br>○○ | ○○○○<br>○ | ○○○○<br>○  |                    |                    |     |      |
| 小腸       | ○○○○<br>○○         | ○                  | ○○○○<br>○ | ○○○○       | ○○○○<br>○○         |                    |     |      |
| 上行<br>結腸 | ○                  | ○○○                | ○         | ○          |                    | ○○○○<br>○○         | ○○○ |      |
| 横行<br>結腸 |                    | ○○                 | ○○○○<br>○ |            |                    |                    | ○○  | ×××× |
| 下行<br>結腸 | ○○○                | ××××               |           | △△△△<br>△△ | △△△△<br>△△○○<br>○○ | △×××<br>××××<br>×× | ××  | ×    |

○：未崩壊、△：崩壊中、×：崩壊

## 第 5 図

| 時間   | 2.5hr                          | 4hr                 | 5hr                         | 6hr                          | 7hr                          | 8hr                | 9hr  | 10hr |
|------|--------------------------------|---------------------|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|--------------------|------|------|
| 胃    | ○○○○○<br>○                     |                     |                             |                              |                              |                    |      |      |
| 小腸   | ○○○○○<br>○○○○○<br>○○○○○<br>○○○ | ○○○○○<br>○          |                             |                              |                              |                    |      |      |
| 上行結腸 |                                | ○                   | ○○○                         |                              |                              |                    |      |      |
| 横行結腸 |                                | ○○○○○<br>○          | ○○○○○                       | ○△××                         |                              |                    |      |      |
| 下行結腸 |                                | ○○○○○<br>○○○○○<br>○ | ○○○○○<br>○○○○○<br>○○△×<br>× | ○○○○○<br>○○○○○<br>○○△△<br>△× | ○○○○○<br>△△△△<br>△△××<br>××× | ○○△△<br>××××<br>×× | ○○△× | ×××  |

○：未崩壊、△：崩壊中、×：崩壊

## 第 6 図

| 時間   | 2.5hr                   | 4hr                   | 6hr                     | 8hr                              | 10hr                         | 12hr |
|------|-------------------------|-----------------------|-------------------------|----------------------------------|------------------------------|------|
| 胃    | ○○○○                    |                       |                         |                                  |                              |      |
| 小腸   | ○○○○○<br>○○○○○<br>○○○○○ | ○○○                   |                         |                                  |                              |      |
| 上行結腸 | ○                       | ○○○○                  | ○                       |                                  |                              |      |
| 横行結腸 |                         | ○○○○○<br>○○○○○<br>○○○ | ○○○○                    | ○                                |                              |      |
| 下行結腸 |                         |                       | ○○○○○<br>○△△△△<br>△△△△△ | ○○○△△<br>△△△△△<br>△△△△△<br>××××× | △△△△×<br>×××××<br>×××××<br>× | ×××× |

○：未崩壊、△：崩壊中、×：崩壊

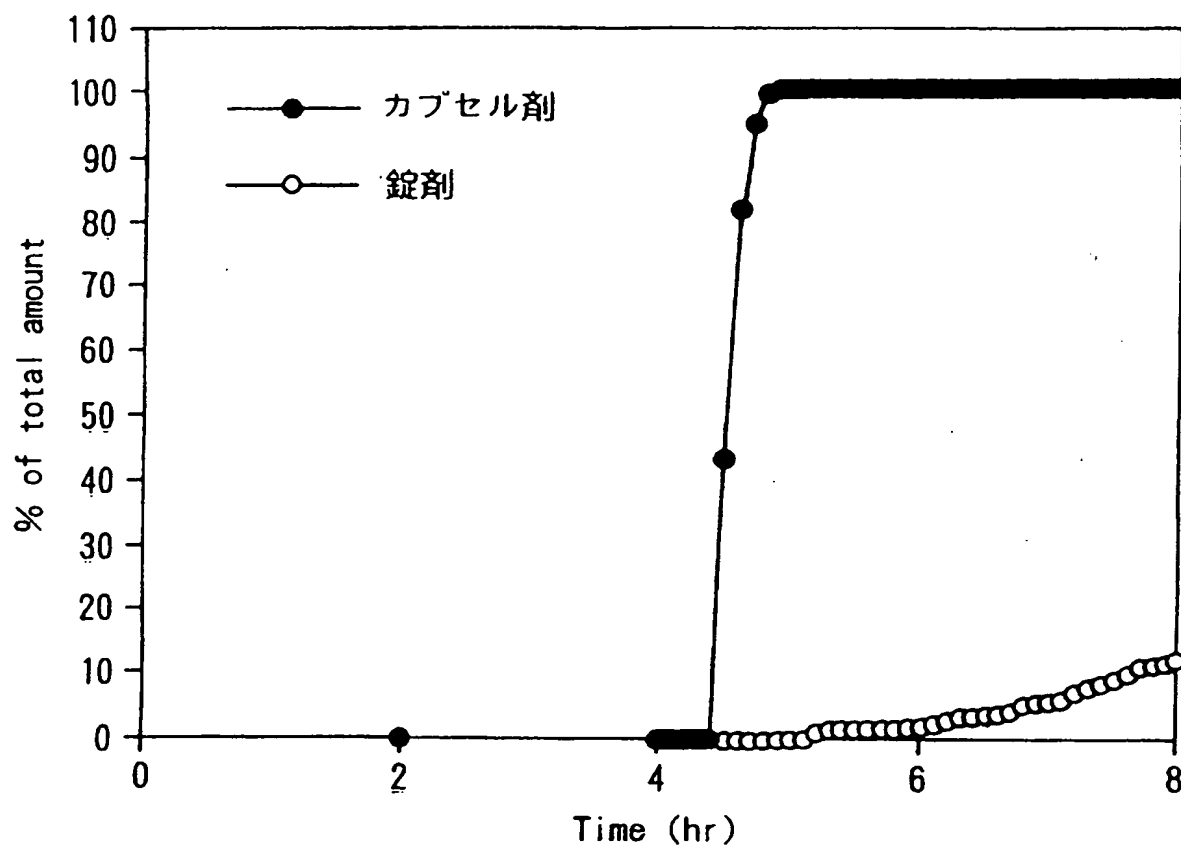
## 第 7 図

| 時間       | 2.5hr                   | 4hr                    | 6hr                     | 8hr                            | 10hr                             | 12hr         | 14hr |
|----------|-------------------------|------------------------|-------------------------|--------------------------------|----------------------------------|--------------|------|
| 胃        | ○○○○○                   |                        |                         |                                |                                  |              |      |
| 小腸       | ○○○○○<br>○○○○○<br>○○○○○ | ○○○○○<br>○             |                         |                                |                                  |              |      |
| 上行<br>結腸 |                         |                        |                         |                                |                                  |              |      |
| 横行<br>結腸 |                         | ○○○○○<br>○○○○○<br>○○○○ | ○○○○○                   | ○○                             |                                  |              |      |
| 下行<br>結腸 |                         |                        | ○○○○○<br>○○○○○<br>○○○△△ | ○○○○○<br>○○○○○<br>○○△△△<br>△△△ | ○○○○○<br>○○○○○<br>△△△△△<br>××××× | ○○○××<br>××× |      |
| 糞中<br>排泄 |                         |                        |                         |                                |                                  | ○○○○○<br>○○  | ○○○  |

○：未崩壊、△：崩壊中、×：崩壊



## 第 8 図



カプセル剤及び錠剤からのプレドニゾロンの溶出速度

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/02686

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl<sup>6</sup> A61K9/48, 47/32, 47/38

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl<sup>6</sup> A61K9/00, 9/28-9/42, 9/48, 47/32-47/38

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                               | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| P, X      | JP, 9-87169, A (Tanabe Seiyaku Co., Ltd.),<br>March 31, 1997 (31. 03. 97),<br>Full descriptions & EP, 754452, A2 | 1 - 12                |
| A         | WO, 94/10983, A1 (Hisamitsu Pharmaceutical Co.,<br>Inc.),<br>May 26, 1994 (26. 05. 94)<br>& EP, 667148, A1       | 1 - 12                |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

October 21, 1997 (21. 10. 97)

Date of mailing of the international search report

October 28, 1997 (28. 10. 97)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

## 国際調査報告

国際出願番号 - PCT/J P 97/02686

|  |   |  |
|--|---|--|
| A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))  |   |  |
| Int. Cl <sup>8</sup> A61K9/48, 47/32, 47/38  |   |  |
| B. 調査を行った分野  |   |  |
| 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))   |   |  |
| Int. Cl <sup>8</sup> A61K9/00, 9/28-9/42, 9/48, 47/32-47/38  |   |  |
| 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの   |   |  |
| 国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  |   |  |
| C. 関連すると認められる文献  |   |  |
| 引用文献の<br>カテゴリー*  | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示   | 関連する<br>請求の範囲の番号                                       |
| P, X   | J P, 9-87169, A (田辺製薬株式会社) 31. 3月. 1997 (31. 03. 97) 全文<br>& EP, 754452, A2 | 1-12   |
| A  | WO, 94/10983, A1 (久光製薬株式会社) 26. 5月. 1994 (26. 05. 94)<br>& EP, 667148, A1   | 1-12   |
| <input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列举されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。   |   |  |
| * 引用文献のカテゴリー<br>「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの<br>「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの<br>「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)<br>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献<br>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願                 |   |  |
| の日の後に公表された文献<br>「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの<br>「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの<br>「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの<br>「&」 同一パテントファミリー文献 |   |  |
| 国際調査を完了した日<br>21. 10. 97   |   | 国際調査報告の発送日<br>28. 10. 97                               |
| 国際調査機関の名称及びあて先<br>日本国特許庁 (ISA/J P)<br>郵便番号 100<br>東京都千代田区霞が関三丁目4番3号  |   | 特許庁審査官 (権限のある職員)<br>後藤 圭次<br>電話番号 03-3581-1101 内線 3454 |

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

This Page is inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record

## BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☒ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLORED OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REPERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images  
problems checked, please do not report the  
problems to the IFW Image Problem Mailbox**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**